Aus der Universitäts-Hautklinik zu Marburg-Lahn.
(Direktor: Professor Dr. Ruete.)

Ueber Wismutstomatitiden unter Berücksichtigung zweier besonderer Fälle.

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde in
der gesamten Medizin der
Hohen Medizinischen Fakultät der
Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Eva Becker
geb. Heine
aus Barby a. d. Elbe

Marburg 1937.
Buchdruckerei Hermann Bauer in Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 22. 12. 1937.

Referent: Prof. Dr. Ruete

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Seit das Wismut in der Heilkunde verwandt wird, sind auch seine Vergiftungserscheinungen bekannt.

Die alten Aerzte benutzten es vorwiegend als Bismutum subnitricum zu innerlichem Gebrauch. Da die unlöslichen Wismutsalze von intakten Schleimhäuten — auch katarrhalisch erkrankten — kaum merklich resorbiert werden (Meyer-Gottlieb), kam es dabei verhältnismäßig wenig zu ausgeprägten Vergiftungen. Dazu waren ziemlich große Mengen notwendig. Auch sind nach Forst ein großer Teil der früher beschriebenen Vergiftungen einmal auf verunreinigende andere Stoffe, die in den älteren Wismutpräparaten enthalten waren, und zweitens auf die salpetrige Säure, die im Körper aus Bismutum subnitricum entsteht, zurückzuführen.

Nachdem Kocher 1882 das Wismut in großem Ausmaß als Streupulver für die Wundbehandlung empfohlen hatte, wurden bedeutend häufiger Vergiftungen beobachtet. Auf frischen Wundflächen werden die unlöslichen Wismutverbindungen in lösliche übergeführt, Wismut gelangt auf diese Weise zur Resorption und kann so zur Vergiftung führen (Meyer-Gottlieb).

Ein weiteres großes Anwendungsgebiet fand das Wismut durch Beck, der es im Jahre 1906 in Form von Bi-Vaselinpaste zur Darstellung und Behandlung von Fistelgängen verwandte. Auch dabei kam es verhältnismäßig häufig zu Wismutintoxikationen.

Als aber das Wismut 1922 durch Sazerac und Levaditi in die Luestherapie eingeführt worden war, erschien eine geradezu unübersehbare Fülle von Berichten über die verschiedensten Vergiftungserscheinungen. Die gute antisyphilitische Wirkung des Wismut hatte zur Folge, daß sich diese Behandlungsmethode mit einer großen Menge neuer Wismutpräparate sehr rasch ausbreitete und in großem Umfange von den verschiedensten Autoren erprobt wurde. Es ist einleuchtend, daß das Wismut, jetzt in einem solchen Ausmaß angewendet,

sehr viel häufiger zu Vergiftungen Anlaß gab, die aber alle genau so verliefen, wie die früher beobachteten. Gleichzeitig setzte eine intensive experimentelle Forschung ein, die uns genauere Kenntnisse über die Wirkungen und Nebenwirkungen des Wismut verschaffte.

Nach parenteraler Zuführung wird Wismut grundsätzlich in jeglicher Form resorbiert. Nach der Resorption gelangt es mit den Körperflüssigkeiten in alle Gewebe und Organe, darunter auch in die einschlägigen Ausscheidungsorgane: Speicheldrüse, Leber (Galle) und besonders in Nieren und Darm. Diese Organe beginnen sofort mit der Ausscheidung des in sie eingedrungenen Metalls (Forst). Das Wismut wird also vorwiegend mit dem Speichel, der Galle, den Faeces und dem Urin ausgeschieden.

Eine Allgemeinvergiftung durch Wismut ist besonders gekennzeichnet durch Erscheinungen von Seiten der Mundhöhle, des Darms und der Nieren. Das wichtigste Symptom stellt jedoch die Wismutstomatitis dar. Die Veränderungen der Mundschleimhaut sind die häufigsten Komplikationen der Wismuttherapie.

In den ersten Jahren nach der Einführung des Wismut in die Syphilistherapie war die Stomatitis, zum mindesten in leichter Form, eine sehr häufige, von vielen Autoren als „fast unvermeidlich" beschriebene Nebenerscheinung. Daher gibt es aus diesen und späteren Jahren eine große Reihe von Mitteilungen und Arbeiten über dieses Problem. Von den grundlegenden Arbeiten erwähne ich besonders die von: Sazerac und Levaditi, Fournier und Guénot, Milian und Périn, Azoulay, Strempel und Armuzzi, Der, Müller, Rosner, Scherber, Boelsen und Löhe und Rosenfeld und von den zusammenfassenden Arbeiten die von Ruppe, Nadel, Büeler, Langer, Sacher, Juliusberg und Forst. Auf diese Arbeiten stützen sich meine nachfolgenden Ausführungen.

In Uebereinstimmung fast aller Autoren werden als Initialstadium der Munderscheinungen bei der Wismutintoxikation die Bi-Pigmentierungen beschrieben. Es handelt sich dabei um

braun- bis blauschwarze, dem Bleisaum ähnliche Verfärbungen in Form des besonders häufigen Zahnfleischsaumes oder — seltener — in Form von umschriebenen Pigmentflecken an anderen Stellen der Mundschleimhaut, z. B. den Wangen und den Lippen. Aus diesen Veränderungen können dann die entzündlichen Erscheinungen: Gingivitis und ulceröse Stomatitis hervorgehen. Ganz vereinzelt sind Mitteilungen von Fällen, bei denen ulceröse Prozesse ohne vorhergegangenen warnenden Wismutsaum beschrieben werden (de Medina, de Aja, Neumann).

Nach Boelsen beginnt die Bi-Pigmentierung stets an einer Stelle, an der das Zahnfleisch bereits leicht gereizt ist, besonders da, „wo sich der Zahnstein absetzt, von dem aus wieder mechanische und septische Reize infolge seines Reichtums an organischer Substanz auf das Zahnfleisch einwirken und die Ursache einer Gingivitis bilden können". Er sah z. B. wiederholt Verfärbungen nur an einzelnen, lädierten Zähnen entstehen. Diese Annahme wurde bestätigt durch Der, der durch künstliche Schädigung der Schleimhaut mit Schmirgelpapier sowohl beim Menschen als auch beim Tier die Entstehung eines Wismutsaumes provozieren konnte und durch die Beobachtung von Löhe und Rosenfeld, daß z. B. in den Tonsillen gerade in den Krypten Wismut abgelagert wird, deren Schleimhaut durch käsige Sekretmassen geschädigt war. Löhe und Rosenfeld beobachteten ferner ein häufiges Auftreten der Pigmentierungen in der Nähe von Metallfüllungen oder -bekleidungen. Azoulay und andere Autoren sahen den Wismutsaum ganz besonders an der den Zähnen zugewandten Seite des Zahnfleisches auftreten. Hierbei darf man ebenfalls primäre Schädigungen der Schleimhaut vor allem durch Bakterien in den Gingivaltaschen annehmen. Weiter glaubt Boelsen, daß auch die umschriebenen Pigmentflecke an besonderen Praedilektionsstellen auftreten, so besonders in der Schleimhaut der Wangen gegenüber von schadhaften Zähnen und im sogenannten pterygogingivalen Winkel, d. h. an Stellen der Mundschleimhaut die schon normalerweise für die Schädigung durch Bakterien praedisponiert sind. Aus

all diesen Beobachtungen geht hervor, daß der Zustand des Gebisses und der Mundhöhle für das Zustandekommen der Wismutimprägnation eine wichtige Rolle spielt. Vor allem sind es dabei die Bakterien der Mundhöhle, durch deren Tätigkeit 1. primäre lokale Schädigungen der Mundschleimhaut entstehen, an denen sich dann das Pigment besonders leicht ablagert und 2. überhaupt die Entstehung des Pigments begünstigt wird. Nach Meyer und Steinfeld (zit. bei Meyer-Gottlieb) entstehen nämlich die Wismutpigmentierungen durch intrazelluläre und intravasale Fällung des im Blute kreisenden Wismut zu Bi_2S_3, was in einem unsauberen und ungepflegten Mund, in dem sich Fäulnisprozesse ungestört abspielen können und wo durch bakterielle Eiweißzersetzung reichlich Schwefelwasserstoff entsteht, leichter geschehen kann. Dieser Prozeß entwickelt sich ganz analog den Vorgängen, wie sie Almkvist für die Entstehung der Quecksilberstomatitis aufdeckte. Die Pigmentierungen treten daher überall da auf, wo H_2S entsteht, also außer in der Mundhöhle auch noch im Darm.

Löhe und Rosenfeld unterscheiden scharf zwischen dem harmloseren „lokalisierten Saum", d. i. in erster Linie der Zahnfleischsaum und dem „generalisierten Saum" mit besonderer Beteiligung der Zunge, den sie für ein ernstes, zur Vorsicht mahnendes Zeichen halten. Sie fanden dabei nämlich fast immer andere Vergiftungserscheinungen, wie Nierenschädigungen und zentrale Gefäßschädigungen, die sich in spontanen Petechien in der Mundschleimhaut und bei Frauen häufig in einem positiven Rumpel-Leede'schen Phänomen äußerten.

Millian und Périn, Azoulay, Boelsen, Strempil u. Armuzzi und Löhe u. Rosenfeld beschrieben die genaue Histologie der Wismutpigmentierungen. Danach sind, besonders an der den Zähnen zugekehrten Seite der Gingiva in den Papillen der Cutis Pigmentmassen abgelagert und zwar enthalten vorwiegend Endothelzellen und Gefäßwand Pigmentkörnchen; die Gefäßendothelien erscheinen stellenweise wie tätowiert. Boelsen fand die Kapillarschlingen manchmal

fast völlig mit diesen Massen ausgefüllt. Das Epithel ist frei von Pigmentkörnchen. Löhe und Rosenfeld's Beobachtungen mit dem Kapillarmikroskop bestätigten die Körnchenstruktur und die interkapilläre Anordnung des Pigments.

Boelsen sowie Strempel und Armuzzi fanden bereits in diesem Stadium geringe entzündliche Veränderungen. Daher ist die Grenze zwischen den Pigmentierungen und den entzündlichen Erscheinungen an der Mundschleimhaut fließend. Wie schon oben erwähnt, können sich aus den Pigmentierungen entzündliche und ulceröse Prozesse entwickeln, d. h. die Imprägnation kann in Gingivitis und ulceröse Stomatitis übergehen. Es ist dies aber im Vergleich zu dem sehr häufigen Vorkommen der ersteren recht selten.

Azoulay stellte folgende Stufenleiter der entzündlichen Veränderungen auf, die in ihren Grundzügen allen anderen Beschreibungen entspricht: I. Die Stomatitis bismuthica partialis mit Entzündung der Schleimhaut z. B. in der Umgebung eines cariösen Zahnes, Ablösung der Schleimhaut und Entzündungserscheinungen der Backenschleimhaut. Evtl. Schwellung der Glandula submaxillaris und parotis. Die Kaubewegungen sind behindert, es besteht leichter Trismus und Schmerzhaftigkeit, Temperatur oft leicht erhöht. II. Die Stomatitis bismuthica generalisata ist ernster, aber doch von guter Prognose. Die Schleimhaut ist allenthalben zerstört. Neben der allgemeinen Gingivitis umschriebene Ulcerationen besonders an Lippen- und Wangenschleimhaut. Die Geschwüre sind mit einer grauverfärbten Pseudomembran bedeckt, die regionären Lymphdrüsen stark geschwollen, die Parotis schmerzhaft und die Kaubewegungen unmöglich. Trotzdem Foetor und Salivation nur ganz gering oder fehlend. Mäßiges Fieber. Heilung in 8—10 Tagen. III. Die Stomatitis bismuthica gravis. Hierbei sind die Erscheinungen viel schwerer und schmerzhafter, die ulcerösen Prozesse sind weiter ausgedehnt, sie werden z. T. mit nomaartigem Charakter geschildert und die allgemeine Intoxikation tritt deutlich hervor.

Die meisten Autoren, z. B. Azoulay, Boelsen, Scher-

ber, Langer, Aron und Jadassohn betonen die Benignität und die günstige Heilungstendenz der Wismutstomatitiden im Gegensatz zur Stomatitis mercurialis. Andere jedoch, wie z. B. de Medina, Spack, Oliver u. Finnerud, Vilanova, Criado, Ducréy, Heimburger, Tribet und Smechula berichten von sehr schweren Erkrankungen und setzen sie teilweise in Analogie zur Quecksilberstomatitis.

Ueber die Beteiligung von Foetor und Salivation lauten die Berichte ebenfalls sehr verschieden.

Das histologische Bild der geschwürigen Veränderungen beschrieben wieder besonders Azoulay, Boelsen und Strempel und Armuzzi. Es ist das typische Bild einer pseudomembranösen Entzündung mit Nekrose des Epithels. Im Geschwürsgrund finden sich Gewebstrümmer und massenhaft Leukocyten und Lymphocyten, und ganz in der Tiefe Gewebsproliferation mit entzündlichen Veränderungen an den Gefäßen. In der Umgebung der Geschwüre und dort, wo im Geschwürsgrund die Papillen der Cutis erhalten sind, sind deren Gefäße strotzend mit Pigmentkörnchen angefüllt.

Bakteriologisch finden sich dabei von fast allen Autoren beobachtet an der Oberfläche reichlich Eiterkokken und in der Tiefe fusiforme Stäbchen und Spirochäten (Vinzent'sche Symbiose).

Als Gründe für das Zustandekommen der Wismutstomatitis führen Milian und Périn an: 1. die Größe der angewandten Dosis, 2. den zeitlichen Abstand der Injektionen, 3. den Zustand der Mundhöhle. Boelsen legt das größte Gewicht auf den 3. Punkt. Die Wichtigkeit der geeigneten Wahl und Dosierung des Mittels und der richtigen Häufigkeit der Injektionen, durch die man mehr und mehr gelernt hat, die unerwünschten Nebenerscheinungen der Wismuttherapie zu umgehen, ist später oft bestätigt worden. Es sahen frühere Autoren bei der zunächst geübten Therapie mit Trépol ganz bedeutend mehr Intoxikationen als spätere mit anderen Präparaten und besserer Dosierung. So berichten z. B. Neumann von der Behandlung mit Tarbisol, Jadassohn und

Deselaere mit Bismogenol wenig oder gar keine Munderscheinungen. Trotzdem kommt es auch bei vorsichtiger Dosierung bisweilen zu Stomatitis. Boelsen betont, daß „weiterhin eine evtl. gesteigerte individuelle Empfindlichkeit gegen das Medikament vorhanden sein kann, die praedestinierend für die Entstehung einer Stomatitis ist". Von verschiedenen Autoren wurde auf eine besondere Eigenschaft der intramuscular injizierten Bismutsalze hingewiesen. Sie bilden nämlich an der Injektionsstelle ein Depot und werden von dort erst allmählich abgebaut. Daher sind am Schluß einer Kur oft große Mengen im Körper, die dann auch während der Kur zu mehr oder weniger großen „Resorptionsschüben" führen. Man hat auch von einer „automatischen Selbstbehandlung" in dieser Weise gesprochen. Daher kann mit einem größeren Resorptionsschub oft ganz plötzlich die Toleranzgrenze überschritten werden. Es kommt dann zu den Pigmentierungen, die nach Forst als Folge der Sättigung des Organismus mit Metall aufzufassen sind, und unter geeigneten Bedingungen zu Gingivitis und Stomatitis.

Um das Problem der Pathogenese der Wismutstomatitis zu lösen, sind viele Versuche unternommen, die aber alle bisher noch zu keinem allgemein anerkannten Resultat geführt haben.

Zuerst glaubte man an eine rein toxische Schädigung der Mundschleimhaut durch den wismuthaltigen Speichel. Da aber alle mit Wismut behandelten Patienten wismuthaltigen Speichel produzieren und davon verhältnismäßig sehr wenig an Stomatitis erkranken, konnte diese Theorie nicht befriedigen.

Spätere Autoren wiesen auf die Wichtigkeit des Hinzukommens eines infektiösen Momentes hin. Ruppe spricht von einer toxischen Schädigung des „buccalen Milieus", d. h. einer Störung des normalerweise herrschenden Gleichgewichts, insbesondere eine Beeinflussung der Phagocytose, durch die ein Virulentwerden der schon vorhandenen Keime gewährleistet wird.

Azoulay sieht das ursächliche Moment in einer Infektion mit banalen Eitererregern im Stadium der Imprägnation

und dem dann folgenden Virulentwerden der fusospirillären Symbiose. Als Beweise dafür führt er die Tatsache an, daß beim Hasen, für den die fusiformen Bazillen und Spirochäten nicht pathogen sind, sich eine Wismutstomatitis experimentell nicht wie bei Hund und Katze, für die dieselben pathogen sind, erzeugen läßt und daß ferner die Stomatitis meist da einsetzt, wo bereits ein fusospirillärer Herd ist (cariöser Zahn, Stumpf, Zahnstein usw.).

Milian und Périn glauben nach ihren histologischen Untersuchungen des Wismutsaums, daß das Wismut durch lokale und zentrale Giftwirkung in den Kapillaren zu Gefäßdilatation, Stase, Thrombosierung und Infarzierung führt und so Anlaß zu Ernährungsstörungen und Nekrotisierung der Epidermis gibt.

Eine ganz ähnliche Vorstellung hat auch Boelsen von einer solchen aseptischen Schädigung der Epidermis, auf der sich dann die zahlreichen vorhandenen pathogenen Erreger ansiedeln und zu Gingivitis und Stomatitis führen können.

Sehr wahrscheinlich spielt bei diesen Vorgängen auch, wie Taralrud (zit. b. Forst) annimmt, eine durch toxische Wismutwirkung eintretende Schwächung der allgemeinen Abwehrkräfte des Organismus eine große Rolle.

Nach dem Gesagten ist begreiflich, daß von fast allen Autoren übereinstimmend als Prophylaxe geeignete Wahl und Dosierung des Mittels, sorgfältige Ueberwachung der Mundhöhle und gute Mundpflege gefordert wird. Daß aber diese 3 allein die Entstehung einer Stomatitis nicht verhindern können, geht ebenfalls aus dem oben Gesagten hervor.

Als Therapie sind lokal sehr viele antiseptisch wirkende und adstringierende Flüssigkeiten mit mehr oder weniger Erfolg angewandt und empfohlen worden. Von besonders gutem Erfolg durch Mundspülungen mit Jod-Natrium und Wasserstoffsuperoxyd berichtet Spack. Andere Autoren versuchten eine allgemeine Entgiftung des Körpers durch Schwefel zu erzielen. Dabei sahen u. a. Oliver u. Finnerud und Kristansen gute Erfolge von Injektionen mit Natriumthiosulfat.

Im folgenden werden 2 Fälle von ulceröser Wismutstomatitis beschrieben, die in der Marburger Universitätshautklinik bzw. im Frauenheim Elisabethenhof in Marburg zur Beobachtung gelangten. Bei der relativ großen Seltenheit dieser Nebenerscheinung in der heute üblichen Wismuttherapie erscheint dies von Interesse, besonders da es sich im ersten Fall um einen sehr ausgedehnten, schweren und langwierigen Prozeß handelte und im zweiten Fall ein deutlicher Einfluß einer intensiven Behandlung mit Vitamin C sichtbar zu sein scheint.

Fall 1: T. B., geboren 15. 8. 1920. Im Sommer 1936 Infectio luetica. Einige Zeit später wurde anläßlich eines Krankenhausaufenthaltes eine Blutuntersuchung vorgenommen, woraufhin die Einweisung in die Gießener Hautklinik erfolgte. Dort wurde im September/Oktober 1936 eine 6-wöchige antiluetische Kur mit Neosalvarsan und Quecksilber vorgenommen. Während dieser Kur trat am 29. 9. 36 ein deutlicher Quecksilbersaum am Zahnfleisch auf und einige Zähne wurden locker. Bei der Entlassung am 13. 10. 36 hatten sich diese Erscheinungen aber wieder völlig verloren. Am 20. 11. 36 wurde ebenfalls in der Gießener Hautklinik ambulant eine zweite Kur mit Neosalvarsan und Casbis begonnen. Nach 2 Injektionen von insgesamt 0,5 g Neosalvarsan und 2 Injektionen von je 1 ccm Casbis wurde die Patientin zur Fortsetzung der Kur in das Frauenheim Elisabethenhof in Marburg überwiesen. Hier erhielt sie in der Zeit vom 30. 11. 1936 bis 6. 1. 1937 insgesamt 14 mal 1 ccm Bismogenol und 7 mal 0,45 Neosalvarsan.

Bei der Aufnahmeuntersuchung war der schlechte Zustand der Mundhöhle aufgefallen. Die Zähne waren schlecht gepflegt und zeigten einen erheblichen Zahnsteinansatz. Schon während der zweiten Hälfte der Kur fiel der pflegenden Schwester ein zunehmender foetider Geruch aus dem Munde auf. Deshalb wurde jetzt besonders auf die Mundpflege geachtet und Pinselungen des Zahnfleisches mit Myrrhentinktur vorgenommen.

Am 1. Januar 37 traten trotzdem zusammen mit einer bräunlich schwärzlichen Verfärbung des Zahnfleisches und der rechten Wangenschleimhaut Schmerzen im Munde, besonders im rechten Backen, auf. In den nächsten Tagen zunehmende Schwellung des Zahnfleisches und Auftreten wunder, leicht blutender Stellen daran. Am 8. Januar Ulcerationen am Zahn-

fleisch und an der rechten Wangenschleimhaut, die von einem blaubräunlichen Hof umgeben waren. Auf der Zunge schwarzgraue Stippchen. In den folgenden Tagen ging die Schwellung auch auf Zunge und Rachen über. Die Patientin bekam Fieber und mußte zu Bett liegen. Am 13. Januar waren die Erscheinungen so heftig, daß die Einweisung in die Univers. Hautklinik erfolgen mußte.

Bei der Aufnahme in der Hautklinik machte die Patientin einen schwerkranken Eindruck.

Der Allgemeinbefund bietet außer einer leichten Schallverkürzung rechts hinten keine Besonderheiten.

Lokalbefund: Das ganze Gesicht ist ödematös geschwollen und besonders die rechte Seite entzündlich gerötet. Der Hals ist ebenfalls ödematös, die regionären Lymphdrüsen sind stark geschwollen und schmerzhaft. Es besteht Salivation; Speichel zäh und fadenziehend. Starker Foetor ex ore. Der Mund kann wegen Kieferklemme und sehr starker Schmerzen nur mit Mühe wenige Zentimeter geöffnet werden. Daher ist die Einsicht in die Mundhöhle nur schwer möglich. In der Mundhöhle: starke entzündliche Infiltration der gesamten Gingiva, der Wangenschleimhaut, der Zunge und des Rachenrings. Auf dem Zahnfleisch, besonders rechts, ferner in der Gegend des rechten hinteren Molaren auf die Wangenschleimhaut übergreifend und auf der Zunge Ulcerationen mit dicken schmierigeitrigen Belägen. Am Zahnfleisch ein etwa 1 mm breiter schwarzgrauer Saum. Blaubräunliche Verfärbung der Wangenschleimhaut. Auf der Zunge, besonders am rechten Rand und an der Spitze, erscheinen die Papillae fungiformes als schwarzgraue Stippchen.

Temperatur: 38°.

Urinbefund: kein Eiweiß, kein Zucker, im Sediment: reichlich Epithelien, vereinzelt hyaline Zylinder, mäßig Leukocyten und Bakterien, Schleim. — Außerdem konnte im Urin nach der Methode von Mahr Wismut nachgewiesen werden. Durchfälle bestanden nicht.

Therapie: Pinselungen mit Borglycerin und Spülungen mit Salbeitee. Gegen die außerordentlich heftigen Schmerzen mußte eine Pantoponinjektion gemacht werden. Eiskrawatte. Wegen der Kau- und Schlingbeschwerden flüssige salzlose Kost.

Verlauf: Auch in den nächsten Tagen waren wegen sehr heftiger Schmerzen Morphium- und Pantopongaben notwendig.

Am 27. 1. Die dicken Beläge auf der Mundschleimhaut und Zunge haben sich schon gut abgestoßen. Die Ulcera-

tionen in der Gegend des rechten hinteren Molaren und an der Wangenschleimhaut sezernieren schmierigen Eiter.

4. 2. Pinseln mit Myrrhentinktur und Spülen mit Kaliumpermanganat. Weiter breiige salzlose Kost.

9. 2. Auf Anraten des Hals-Nasen- u. Ohrenarztes werden alle antiseptisch wirkenden und adstringierenden Mittel abgesetzt und nur mit Salbeitee gespült.

16. 2. Zunge und Mundschleimhaut haben sich gut gereinigt. Nur die Ulcera an der rechten hinteren Zahnfleisch- und Wangenseite sezernieren noch etwas.

23. 2. Die Geschwüre heilen weiter ab. Die Schwellungen sind zurückgegangen. Die Patientin fühlt sich wohler und kann wieder festere Speisen zu sich nehmen.

Am 1. 3. wird die Patientin in ungeheiltem Zustand auf den Elisabethenhof zurückverlegt, da der Klinikaufenthalt nicht mehr unbedingt erforderlich ist. Hier wird bei der Weiterbehandlung außer auf gute Mundpflege auf vitaminreiche Ernährung geachtet. Erst gegen die Mitte des April sind die geschwürigen Prozesse völlig ausgeheilt.

Fall 2: T. H., geb. 18. 7. 21.

Die Patientin befindet sich seit Juli 1937 im Frauenheim Elisabethenhof, wo eine Blutuntersuchung vorgenommen wurde, die eine positive Wassermann'sche Reaktion ergab. Deshalb wurde eine antiluetische Kur eingeleitet und die Patientin erhielt in der Zeit vom 13. 9. bis 8. 11. 1937 insgesamt 5,0 g Neosalvarsan und 14 mal 1 ccm Bismogenol. Auch bei ihr fiel — ganz analog dem ersten Fall — etwa von der Mitte der Kur ab ein übler Mundgeruch auf. Deshalb auch hier intensive Mundpflege und Pinselungen des Zahnfleisches mit Myrrhentinktur. Einige Tage nach der letzten Injektion klagte die Patientin über Schmerzen im Mund und es wurde ein leichter bräunlichschwärzlicher Saum am Zahnfleisch, besonders am rechten Unterkiefer, sichtbar. In den folgenden Tagen zunehmende Schwellung des Zahnfleisches, das bei der geringsten Berührung blutete.

Lokalbefund am 22. 11. 1937: Die Gingiva ist in ihrer ganzen Ausdehnung entzündlich geschwollen und gerötet, schmierig-weißlich belegt und hat einen etwa $1^1/_2$ mm breiten braun-schwärzlichen Saum. Neben dem rechten hinteren Molaren auf der Wangenschleimhaut ein etwa zweipfennigstückgroßes, ebenfalls schmierig-weißlich belegtes Ulcus mit schmalem braun-schwärzlichen Hof. Die Schleimhaut der rechten Wange ist im ganzen entzündlich geschwollen und

bräunlich pigmentiert. Am rechten Zungenrand und an der Spitze erscheinen die Papillae fungiformes als schwarzgraue Stippchen. Ebenfalls schwärzliche Stippchen am weichen Gaumen.

Die Veränderungen sind nach Art und Sitz fast dieselben wie im ersten Fall.

Starker Foetor ex ore. Schwellung der rechten Backe und der rechten Halsseite. Dick geschwollene, schmerzhafte Drüsen im rechten Kieferwinkel. Die Kaubewegungen sind sehr schmerzhaft.

Temperatur nicht erhöht.

Urinbefund: reichlich Leukocyten, massenhaft Bakterien, vermehrt Epithelien im Sediment. Kein Eiweiß, kein Zucker. Durchfälle bestanden nicht. Keine wesentliche Störung des Allgemeinbefindens.

Therapie: 3 mal täglich Pinselungen der Ulcera und des Zahnfleisches mit Myrrhentinktur. Breiige Kost.

24. 11. Das Ulcus an der rechten Wangenschleimhaut hat an Ausdehnung zugenommen und auf das Zahnfleisch des rechten hinteren Molaren übergegriffen. Mehrere kleine Ulcerationen am Zahnfleisch. Die Geschwüre sind sehr schmerzhaft. Die Patientin erhält Vitamin C in Form von Cantan und vitaminreiche gemahlene Kost.

In der Folge weiter täglich Cantan entweder als Injektion oder per os.

26. 11. Die Ulcerationen und das Zahnfleisch haben sich gut von den Belägen gereinigt. Die Geschwüre haben sich nicht weiter vergrößert, sie sezernieren etwas schmierigen Eiter.

2. 12. Die Schwellung der rechten Backe und Halsseite ist zurückgegangen, deutliche Abheilung der Geschwüre.

Besonders auffallend ist bei diesen beiden Fällen der Zeitpunkt der Erkrankung. Bei beiden Fällen brach die Stomatitis erst nach Abschluß der Kur aus als von außen schon gar kein Wismut mehr zugeführt wurde. Es muß sich also um die oben beschriebene Depotwirkung des parenteral einverleibten Wismut gehandelt haben, wobei mit einem größeren Resorptionsschub die Grenze der Verträglichkeit überschritten wurde.

Dabei kann bei der ersten Patientin der vor der Kur bestehende schlechte Zustand des Gebisses und auch die Tatsache, daß schon bei der ersten Kur durch Quecksilber Verän-

derungen in der Mundhöhle aufgetreten waren, begünstigend gewirkt haben. Der schildert die Stellen alter Quecksilberveränderungen als Praedilektionsstellen für Wismutpigmentierungen. Die bei beiden Kranken prophylaktisch betriebene sorgfältige Mundpflege hat jedoch den Ausbruch der Stomatitis nicht verhindern können.

Der Schwere nach wäre der erste Fall mit seinen außerordentlich schweren und schmerzhaften Erscheinungen, mit seiner schweren Störung des Allgemeinbefindens und vor allem bei der ganz ungewöhnlich langen Dauer des Prozesses durchaus in die dritte Gruppe der Einteilung nach Azoulay, die Stomatitis gravis, einzuordnen. Der zweite Fall würde etwa der zweiten Gruppe entsprechen.

Der Foetor ex ore war in beiden Fällen besonders auffallend und heftig. Salivation bestand nur im ersten Fall.

Eigentümlich ist ferner bei beiden Kranken der gemeinsame Hauptsitz der Erkrankung. Die heftigsten ulcerösen Prozesse spielten sich in dem von Boelsen als besondere Praedilektionsstelle beschriebenen pterygogingivalen Winkel ab.

Auch die von Scherber und Heindl gemachte Beobachtung, daß die Wismutpigmentierungen und Geschwüre an der Wangenschleimhaut sehr häufig durch Druckschädigung bzw. als Abklatschgeschwür auf der Seite auftreten, auf der der Patient schläft, trifft für einen unserer Fälle zu. Die erste Patientin schläft vorwiegend auf der rechten Seite, während die andere Patientin, die dieselbe Lokalisation der Veränderung zeigt, meist in Rückenlage schläft.

Bei beiden Patientinnen, besonders bei der ersten, fanden sich im Urinsediment vermehrte Epithelien. Die bei Wismutintoxikationen vorkommende Epithelurie mit und ohne Albuminurie wurde zuerst von Felke beobachtet und später auch von anderen Autoren (z. B. Müller) im Zusammenhang mit der Stomatitis gesehen.

Therapeutisch wurden im ersten Fall vorwiegend lokalwirkende Mittel angewandt, von denen eigentlich keins den gewünschten Erfolg brachte. Beim zweiten Fall hat man den Eindruck, daß die Behandlung mit Vitamin C von guter Wirkung

war. Der plötzliche Stillstand und der rasche Rückgang der ziemlich stürmisch einsetzenden Erscheinungen waren, besonders bei der mehrfach betonten Analogie zu den Anfangsstadien des schweren ersten Falles sehr auffällig.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. Ruete für die Ueberlassung des Materials und die freundliche Uebernahme des Referates meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Literatur.

De Aja: Wismutstomatitis von seltener Form. Actas dermosifiliogr. Jg. 18, Nr. 1, S. 6; 1925. Ref. Zbl. Hautkr. Bd. 20, S. 493.

— — Wismutstomatitis. Actas dermosifiliogr. Jg. 18, Nr. 4, S. 174; 1925. Ref. Zbl. Hautk. Bd. 21. S. 105.

— — Seltene Form der Wismutstomatitis. Actas dermosifiliogr. Jg. 18. Nr. 3, S. 119; 1926. Ref. Zbl. Hautkr. Bd. 21, S. 509.

— — Spätstomatitis nach Wismut. Actas dermosifiliogr. Jg. 21, S. 531; 1929. Ref. Zbl. f. Hautkr. Bd. 32, S. 855.

Almkvist: Die experimentelle Hg-Stomatitis des Kaninchens. Dermat. Zschr. 24, S. 1, 1917.

Aron: Wismutstomatitis. Ztrbl. Hautkr. Bd. 20, S. 23.

Azoulay: Wismutstomatitis. Presse méd. Jg. 30, Nr. 13. S. 134; 1922. Ref. Zbl. Hautkr. Bd. 5, S. 255.

Boelsen: Ueber Mundschleimhauterkrankungen nach Bismogenolbehandlung. Med. Kl. Nr. 22/23; 1923.

Büeler: Wismutschädigungen. Ztrbl. Hautk. Bd. 14, S. 281.

Criado: Tod durch Neotrépol. Act. dermosifiliogr. Jg. 15, Nr. 4. S. 176; 1923. Ref. Zbl. Hautk. Bd. 11. S. 363.

Der: Entstehung u. Histologie des Wismutsaums. Gyogyaszat Jg. 66, Nr. 25. S. 582, 1926. Ref. Zbl. Hautkr. Bd. 21. S. 509.

Deselaers: Wismutinjektionen in der Syphilistherapie mit Bismogenol Tosse. Derm. Wschr. Nr. 38, 1922.

Ducrey: Die Behandlung mit Wismut. Policlinico, sez. prat. Jg. 29, Heft 15, S. 473; 1922. Ref. Zbl. Hautkr. Bd. 5, S. 529.

Felke: Wismutbehandlung bei Syphilis, seine Wirkung, Nebenerscheinungen u. Dosierung. M. m. W. Nr. 20; 1923.
Fournier u. Guénot: Behandlung der Syphilis mit Wismutsalzen. Bull. de la soc. franc. de dermatol. et de sifiliogr. Jg. 1921, Nr. 9, S. 475; Ref. Zbl. Hautk. Bd. 5, S. 837.
Forst: Wismut. Handb. d. exp. Pharmac. S. 2572.
Heimburger: Schwere Wismutvergiftung. China med. journ. Bd. 40, Nr. 9, S. 842; 1926. Ref. Zbl. Hautkr. Bd. 22, S. 81.
Heindl: Wismutstomatitis durch antiluet. Behandlung mit Trépol, Mschr. f. Ohrenheilk. Jg. 56, H. 12, S. 960; 1922.
Jadassohn: Bemerkungen zu Müller u. Blaß: Demonstration zur Bi-Behandlung. Arch. f. Dermatol. Bd. 145, S. 348; 1924.
Juliusberg: Nebenwirkungen der Wismutbehandlung. Hdb. d. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 18, S. 442, 1928.
Kristjansen: Schwere Wismutstomatitis. Zbl. Hautkr. Bd. 34, S. 662; 1930.
Langer: Die Nebenerscheinungen bei der Wismutbehandlung der Siphilis. Klin. Wo. Jg. 7, S. 554; 1928.
Löhe u. Rosenfeld: Untersuchungen über d. Wismutsaum u. seine Beziehungen zum Gesamtorganismus. Derm. Ztschr. Bd. 50, S. 409; 1927.
— — Ein einfaches Symptom zur Erkennung der Wismutintoxikation b. d. Syphilisbehandlung. Med. Kl. Nr. 34; 1927.
De Medina: Ein Fall von schwerer Wismutstomatitis. Med. ibera. Bd. 17, Nr. 296, S. 4; 1923. Ref. Zbl. Hautkr. Bd. 10. S. 207 u. Act. dermosifiliogr. Jg. 15, Nr. 4, S. 160; 1923; Ref. Zbl. Hautkr. Bd. 11, S. 363.
Meyer-Gottlieb: Exp. Pharm. S. 481.
Milian u. Périn: Die Wismutstomatitis. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Jg. 38, Nr. 3, S. 135; 1922. Ref. Zbl. Hautkr. Bd. 5, S. 81.
Müller: Die Behandl. d. Syphilis mit Wismut. M. m. W. Nr. 15; 1922 u. Nr. 20; 1923.
Nadel: Schwere Stomatitis nach Wismutbehandlung. Dermat. Wschr. Bd. 82, S. 433; 1926.
Neumann: Zur Wismutbehandlung. Ceska dermat. Jg. 5, S. 71. 1923. Ref. Zbl. Hautkr. Bd. 11, S. 360.
Oliver u. Finnerud: Stomatitis. Arch. of Dermat. a. syphilolog. Bd. 16, Nr. 1. S. 93; 1927. Ref. Zbl. Hautkr. Bd. 25, S. 361.

Rosner: Die Behandlung der Syphilis mit Trépol. Wien. Kl. Wo. Jg. 35, Nr. 47; 1922.
Ruppe: Ulcero-membranöse Stomatitis, bes. Hg. u. Bi. Stomatitis. Gaz. des hop. civ. et milit. Jg. 101, Nr. 31, S. 549, Nr. 33, S. 589; 1928 — Ref. Zbl. Hautkr. Bd. 28. S. 212.
Sacher: Die Wismutstomatitis. Intern. Zbl. f. Ohrenh. Bd. 35, S. 1, 1932.
Sazerac u. Levaditi: Die Behandl. d. Syphilis m. Wismut. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des siences. Bd. 173, Nr. 5, S. 338, 1921 — Ref. Zbl. Hautk. Bd. 3, S. 100.
Scherber: Die Trépoltherapie d. Syphilis. Wien. m. Wo. Jg. 72 Nr. 45—48; 1922.
Spack: Ein Fall v. schwerer Wismutstomatitis mit Jod-Natrium u. H_2O_2 behandelt. — Svenska läkartidningen, Jg. 20, Nr. 14. S. 321; 1923 — Ref. Zbl. Hautk. Bd. 9; S 260.
Smechula: Ueber unsere Erfahrungen mit der Wismutbehandlung der Syphilis. Med. Kl. 1924, Heft 24/25.
Strempel u. Armuzzi: Zur Histopathologie der Wismutstomatitis mit exp. Beiträgen. Dermat. Zschr. Bd. 42, S. 1; 1925.
Tribet: Wismutstomatitis — Marseille méd. Jg. 59, Nr. 18, S. 888; 1922 — Ref. Zbl. Hautkr. Bd. 7, S. 427.
Vilanova: Betrachtungen über einen Fall akuter Wismutvergiftung. Ann. des maladies vénér. Jg. 20, Nr. 1, S. 25, 1925. Ref. Zbl. Hautk. B. 7, S. 347.

Lebenslauf.

Ich bin am 3. Juni 1909 als Tochter des Seminarmusiklehrers Otto Heine in Barby a. d. Elbe geboren.

Die Reifeprüfung habe ich am 8. März 1928 am Oberlyceum der Luisenschule zu Magdeburg abgelegt. Ich entschloß mich, Aerztin zu werden und studierte vorklinisch in München, Königsberg und Marburg, wo ich am 29. Juli 1930 die ärztliche Vorprüfung bestand. Danach studierte ich während der klinischen Semester in Marburg, München, Berlin, Kiel und bestand die ärztliche Staatsprüfung am 30. 1. 1934 in München, wo ich am 30. 1. 1935 auch die Approbation als Aerztin erhielt.

Danach habe ich meine ärztliche Tätigkeit unterbrochen. Vom März bis Oktober 1937 war ich als vollbeschäftigte Hilfsärztin am Staatlichen Gesundheitsamt in Bad Wildungen tätig. Seit dem 1. November 1937 arbeite ich als Hospitantin an der Medizin. Klinik in Marburg.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Marburg: Alverdes, Claussen, Dittler, Eimer, Flößner, Freudenberg, Göppert, Grüneisen, Jaeck †, Jakobshagen, Kutscher, Naujoks, Thiel, Versé;

in München: Böhm, Borst, Bumke, Döderlein, v. Fritsch, v. Goebel, Groll, Groth, Kißkalt, Lebsche, Lexer †, May, Merkel, Mollier, Oberndorfer, v. Pfaundler, v. Romberg, v. Seemen, Straub, Vogt, Wieland, Wien;

in Königsberg: Berg, Heiß, Lullies, Paneth, Weiß;

in Berlin: Bastanier, Bier, Buschke, Gocht, Stöckel;

in Kiel: Dold, Heine, Klingmüller, Schellong, Schittenhelm, Schröder, Seiffert.